

Décision n° 2026.0047/DC/SEM du 26 février 2026 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité JASCAYD (nérandomilast)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 26 février 2026.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM France pour la spécialité JASCAYD (nérandomilast) reçue le 15 septembre 2025 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée les 25 septembre et 7 octobre 2025 au demandeur ;
Vu les éléments reçus les 2 et 8 octobre 2025 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 20 octobre 2025 au demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce, adressée le 20 octobre 2025 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 18 novembre 2025 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 30 décembre 2025 ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 16 février 2026 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 18 février 2026 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament JASCAYD (nérandomilast), dans l'indication « chez les adultes dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) »

- En traitement additionnel à un antifibrosant chez les patients dont la maladie s'aggrave de façon cliniquement significative selon l'avis du clinicien, malgré un traitement antifibrosant en cours
- En monothérapie, chez les patients qui ne peuvent bénéficier d'un traitement antifibrosant en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance ».

Le laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM France a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication « chez les adultes pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) chez les patients qui ne peuvent bénéficier d'un traitement antifibrosant en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance » étaient fortement présumées.

La commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication retenue par l'ANSM constitue une maladie grave, rare et invalidante. La maladie débute le plus souvent par une dyspnée d'effort d'installation progressive. Avec la progression de la maladie, la dyspnée devient plus invalidante, limitant les activités de la vie quotidienne. Une fatigue persistante et une diminution marquée de la tolérance à l'effort sont fréquentes. Chaque année, des exacerbations aiguës surviennent chez environ 10 à 20 % des patients. Elles se caractérisent par une aggravation rapide de l'insuffisance respiratoire hypoxémique, souvent sans facteur déclenchant identifié et sont associées à une mortalité élevée à court terme. La maladie évolue inéluctablement vers une insuffisance respiratoire chronique terminale. En France, la prévalence de la FPI est d'environ 5 600 à 11 000 patients et son incidence annuelle est estimée entre 1 900 et 3 800 nouveaux cas par an.
- Il n'existe pas de traitement approprié, puisque JASCAYD (nérandomilast) est destiné à être utilisé chez les patients qui ne peuvent pas bénéficier d'un traitement antifibrosant en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance et qu'il n'existe pas d'autre traitement spécifique à ce stade de la maladie selon la stratégie thérapeutique recommandée (cf. 2.2 Prise en charge actuelle).

La CT a néanmoins estimé que :

- La mise en œuvre du traitement peut être différée en l'absence de données robustes chez les patients qui ne pourraient bénéficier d'un traitement antifibrosant en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance.
- Ce médicament n'est pas présumé innovant (au regard des comparateurs cliniquement pertinents) car les résultats de l'étude de phase 3 (FIBRONEER-IPF) ne permettent pas de préciser l'effet du nérandomilast chez les patients qui ne pourraient pas bénéficier d'un traitement antifibrosant en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance. L'extrapolabilité des résultats de la population de l'étude à la population revendiquée n'est pas assurée. Ce médicament n'est donc pas susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge. Le plan de développement n'est pas adapté car il ne permet pas d'étayer la présomption d'un bénéfice pour le patient dans l'indication concernée. Le médicament n'est pas susceptible de combler le besoin médical non couvert dans cette situation.

Le collège partage l'appréciation portée par la CT sur le caractère grave, rare et invalidant de la maladie, sur le fait qu'il n'existe pas de traitement approprié et sur la présomption d'innovation.

Cependant, il ne partage pas l'appréciation de la CT sur la possibilité de différer le traitement. Dès lors qu'il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié, il considère que la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, le collège conclut que le critère énoncé au 4° du I de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique n'est pas rempli pour l'indication « chez les adultes pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) chez les patients qui ne peuvent bénéficier d'un traitement antifibrosant en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance ».

Par suite, la demande d'autorisation d'accès précoce ne peut qu'être rejetée.

Article 2

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 26 février 2026.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
P^r Lionel COLLET

Signé

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

nérandomilast

JASCAYD 9 et 18 mg,

Comprimés pelliculés

Accès précoce pré-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 18 février 2026

- Fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)
- Adulte

Synthèse

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « Jascayd est indiqué chez les adultes pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) chez les patients qui ne peuvent bénéficier d'un traitement antifibrosant en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance. »

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

La maladie débute le plus souvent par une dyspnée d'effort d'installation progressive. Avec la progression de la maladie, la dyspnée devient plus invalidante, limitant les activités de la vie quotidienne. Une fatigue persistante et une diminution marquée de la tolérance à l'effort sont fréquentes.

Chaque année, des exacerbations aiguës surviennent chez environ 10 à 20 % des patients. Elles se caractérisent par une aggravation rapide de l'insuffisance respiratoire hypoxémique, souvent sans facteur déclenchant identifié, et sont associées à une mortalité élevée à court terme. La maladie évolue inéluctablement vers une insuffisance respiratoire chronique terminale.

En France, la prévalence de la FPI correspondant à environ 5 600 à 11 000 patients, et son incidence annuelle est estimée de 1 900 à 3 800 nouveaux cas par an. La population de l'indication sollicitée dans le cadre de l'accès précoce représente une partie des patients atteints de FPI.

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où JASCAYD (nérandomilast) est destiné à être utilisé chez les patients qui ne peuvent pas bénéficier d'un traitement antifibrosant en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance, et qu'il n'existe pas d'autre traitement spécifique à ce stade de la maladie selon la stratégie thérapeutique recommandée (cf. 2.2 Prise en charge actuelle).

La mise en œuvre du traitement peut être différée dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) chez les patients qui ne peuvent bénéficier d'un traitement antifibrosant en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance en l'absence de données robustes dans cette population.

Ce médicament n'est pas présumé innovant car :

- Les résultats de l'étude de phase 3 (FIBRONEER-IPF) ne permettent pas de préciser l'effet du nérandomilast chez les patients qui ne pourraient pas bénéficier d'un traitement antifibrosant en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance. L'extrapolabilité des résultats de la population de l'étude à la population de l'accès précoce n'est pas assurée. Ce médicament n'est donc pas susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge ;
- Le plan de développement n'est pas adapté car il ne permet pas d'étayer la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante chez les patients qui ne peuvent bénéficier d'un traitement antifibrosant en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance ;
- et il n'est pas susceptible de combler le besoin médical non couvert dans l'indication concernée.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	7
3. Synthèse des données	7
3.1 Données disponibles	7
3.2 Synthèse des données d'efficacité	7
3.3 Profil de tolérance	16
3.4 Modification du parcours de soins	19
3.5 Programme d'études	19
4. Discussion	19
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	20
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	20
5.2 Absence de traitement approprié	21
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	21
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	21
5.5 Recommandations	21
6. Annexe	22

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
Indication concernée par l'évaluation	Indication sollicitée par le laboratoire : « JASCAYD est indiqué chez les adultes dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) - En traitement additionnel à un antifibrosant chez les patients dont la maladie s'aggrave de façon cliniquement significative selon l'avis du clinicien, malgré un traitement antifibrosant en cours - En monothérapie, chez les patients qui ne peuvent bénéficier d'un traitement antifibrosant en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance ». L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication suivante (13 février 2026) : « Jascayd est indiqué chez les adultes pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) chez les patients qui ne peuvent bénéficier d'un traitement antifibrosant en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance. ». Cette indication est plus restreinte que celle envisagée pour l'AMM : chez les patients adultes pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique. A noter que laboratoire sollicite un accès précoce pour JASCAYD dans une seconde indication concernant les fibroses pulmonaires progressives (FPP). Cette demande fait l'objet d'un avis séparé de demande d'accès précoce en date du 18 février 2026.
DCI (code ATC) Présentations concernées	Nérandomilast (code ATC : L04AA61) JASCAYD 9 mg, comprimés pelliculés – Boite de 56 comprimés pelliculés (CIP : non attribué) JASCAYD 18 mg, comprimés pelliculés – Boite de 56 comprimés pelliculés (CIP : non attribué)
Laboratoire	Boehringer Ingelheim France
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	JASCAYD (nérandomilast) ne bénéficie pas d'une AMM en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce. Une demande d'AMM a été déposée auprès des autorités compétentes.
Conditions et statuts	– Statut particulier Médicament orphelin (28 juin 2024) pour l'indication traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI).
Posologie dans l'indication évaluée	18 mg deux fois par jour, administré à environ 12 heures d'intervalle.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit du premier inhibiteur sélectif de la phosphodiesterase 4 (PDE4) avec une inhibition préférentielle de l'isoenzyme PDE4B, particulièrement exprimée dans les poumons où il joue un rôle clé dans l'inflammation et la fibrose.
Mécanisme d'action	Le nérandomilast inhibe la dégradation de l'AMPc en se fixant préférentiellement sur la PDE4B, ce qui conduirait à plusieurs effets antifibrosants tels que la diminution de la prolifération des fibroblastes, la transformation des fibroblastes en myofibroblastes et la diminution de l'infiltration des neutrophiles dans les poumons et la libération de cytokines.

Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, le nérandomilast n'a été autorisé dans aucun pays. Une demande d'AMM est cours d'évaluation auprès de l'EMA.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 18 février 2026. – Contributions de parties prenantes : Association Fibroses Pulmonaires France (AFPF) et Association Nationale de Défense contre la polyArthrite Rhumatoïde (ANDAR) – Expertise externe : non

2. Environnement médical^{1,2,3,4,5}

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une pneumopathie interstitielle diffuse fibrosante, chronique, irréversible, de cause inconnue et limitée au poumon. Elle constitue la forme la plus fréquente de pneumopathie interstitielle diffuse (PID) chronique chez l'adulte. Elle se caractérise par une fibrose progressive du parenchyme pulmonaire associée à un aspect radiologique et/ou histopathologique de pneumopathie interstitielle commune.

La physiopathologie de la FPI repose sur un dysfonctionnement de l'épithélium alvéolaire, généralement lié au vieillissement, exposé à des microlésions répétées. Ces agressions entraînent une activation anormale et persistante des mécanismes de réparation tissulaire, conduisant à une prolifération fibroblastique excessive, à une accumulation de matrice extracellulaire non fonctionnelle et à une destruction progressive de l'architecture pulmonaire. Ce processus autonome de fibrogénèse aboutit à une perte irréversible de la fonction respiratoire.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Les manifestations cliniques de la FPI sont peu spécifiques et expliquent un retard diagnostique fréquent. La maladie débute le plus souvent par une dyspnée d'effort d'installation progressive, présente chez la majorité des patients, associée à une toux sèche chronique. À l'examen clinique, des râles crépitants secs bilatéraux sont quasi constants et précoces. Un hippocratisme digital est observé dans environ la moitié des cas.

Avec la progression de la maladie, la dyspnée devient plus invalidante, limitant les activités de la vie quotidienne. Une fatigue persistante et une diminution marquée de la tolérance à l'effort sont fréquentes. Sur le plan fonctionnel, la maladie se traduit par une diminution progressive de la capacité vitale forcée (CVF) et de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLco), reflétant la perte de surface d'échange alvéolo-capillaire.

¹ Cottin V et al. Recommandations françaises de prise en charge de la FPI. Rev Mal Respir. 2022.275-312

² Duchemann B et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis in France. Eur Respir J. 2017.50:1602419.

³ Orphanet. Fibrose pulmonaire idiopathique – données épidémiologiques. 2024.

⁴ Raghu G, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. Am J Res Crit Care Med.2018. 205(9):e18-e47

⁵ Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med.2018.378 :1811-23

La FPI évolue de manière irréversible et hétérogène. Certains patients présentent une progression lente et continue du déclin fonctionnel respiratoire, tandis que d'autres connaissent une évolution plus rapide. Des phases de stabilité clinique peuvent être observées, mais elles sont imprévisibles et peuvent être interrompues par des aggravations brutales.

Chaque année, des exacerbations aiguës surviennent chez environ 10 à 20 % des patients. Elles se caractérisent par une aggravation rapide de l'insuffisance respiratoire hypoxémique, souvent sans facteur déclenchant identifié, et sont associées à une mortalité à court terme. La maladie évolue inéluctablement vers une insuffisance respiratoire chronique terminale.

Épidémiologie

La FPI est une maladie rare. En France, sa prévalence est estimée entre 8,2 et 16,1 pour 100 000 adultes, correspondant à environ 5 600 à 11 000 patients, et son incidence annuelle entre 2,8 et 5,55 pour 100 000 habitants, soit 1 900 à 3 800 nouveaux cas par an.

La maladie touche préférentiellement les hommes, avec un sexe-ratio compris entre 1,5 et 1,7. Elle est rare avant l'âge de 50 ans et survient majoritairement après 60 ans.

Le tabagisme constitue le principal facteur de risque environnemental identifié, présent chez environ 70 à 75 % des patients. Dans 2 à 20 % des cas, la FPI survient dans un contexte familial, le plus souvent selon un mode de transmission autosomique dominant.

2.2 Prise en charge actuelle^{6,7}

La prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) repose sur des recommandations nationales et internationales, globalement concordantes, notamment le Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) publié en 2021, les recommandations françaises de la Société de Pneumologie de Langue Française, et les recommandations internationales conjointes de l'American Thoracic Society (ATS), de l'European Respiratory Society (ERS), de la Japanese Respiratory Society (JRS) et de l'Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT). La stratégie thérapeutique décrite ci-après est principalement fondée sur les recommandations françaises.

Il n'existe à ce jour aucun traitement médicamenteux curatif de la FPI. La prise en charge vise à ralentir la progression de la maladie, à réduire le risque d'exacerbations aiguës et à améliorer le pronostic.

Il est recommandé d'instaurer un traitement antifibrosant dès que le diagnostic de FPI est établi, après une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.

Deux antifibrosants disposent actuellement d'une autorisation de mise sur le marché dans le traitement de la FPI : la pirféridone (ESBRIET) et le nintédanib (OFEV). Le choix du traitement de première intention relève de la décision du médecin, en accord avec le patient, en tenant compte du profil de tolérance, des interactions médicamenteuses et des comorbidités associées.

Le traitement antifibrosant doit être instauré et suivi par un pneumologue expérimenté dans la prise en charge de la FPI et nécessite une surveillance régulière de la tolérance clinique et biologique, notamment hépatique.

La corticothérapie orale à posologie modérée ou élevée, avec ou sans immunosuppresseur, n'est pas recommandée en traitement prolongé de la FPI. Elle peut toutefois être utilisée de manière ponctuelle dans la prise en charge des exacerbations aiguës.

⁶ Fibrose pulmonaire idiopathique. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). HAS.2021

⁷ Cottin V et al. Recommandations françaises de prise en charge de la FPI. Rev Mal Respir. 2022.275-312.

En l'absence de données suffisantes et en raison de profils de tolérance en partie superposables, l'association de la pirféridone et du nintédanib n'est pas recommandée en pratique clinique.

Chez les patients présentant une progression cliniquement significative de la maladie malgré un traitement antifibrosant, ou chez ceux ne pouvant recevoir un antifibrosant en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance, il n'existe pas de stratégie thérapeutique consensuelle. Il est recommandé d'orienter ces patients vers des centres de référence ou de compétence afin d'envisager une inclusion dans un essai clinique. En l'absence d'alternative thérapeutique et lorsque cela est jugé approprié, la poursuite du traitement antifibrosant en cours ou le changement d'antifibrosant peut être envisagé, sans données démontrant un bénéfice clinique établi de ces stratégies.

La transplantation pulmonaire constitue la seule option thérapeutique potentiellement curative. Elle est réservée à une population sélectionnée de patients, principalement âgés de moins de 65 ans sans comorbidité majeure, et discutée au cas par cas chez les patients âgés de 65 à 70 ans.

Comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement pertinents de JASCAYD (nérandomilast) sont les traitements utilisés pour le traitement de la FPI chez les patients qui ne peuvent bénéficier d'un traitement antifibrosant en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance.

→ Traitements médicamenteux

Dans l'indication retenue par l'ANSM, aucun comparateur cliniquement pertinent n'est identifié pour JASCAYD (nérandomilast).

→ Traitements non-médicamenteux

La transplantation pulmonaire, seule option thérapeutique potentiellement curative, est réservée à une population sélectionnée de patients.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement non couvert. Il persiste un besoin médical à disposer de traitements spécifiques validés de la FPI, efficaces et bien tolérés, chez les patients inéligibles à un antifibrosant en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de JASCAYD (nérandomilast) dans le traitement de la FPI repose sur l'étude clinique FIBRONEER-IPF de phase III.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude multicentrique, de phase III, de supériorité, prospective, randomisée, contrôlée versus placebo en double-aveugle chez des patients adultes atteints de FPI.

L'objectif principal était de démontrer la supériorité du nérandomilast versus placebo en termes de réduction du déclin de la fonction pulmonaire, mesurée par la variation de la capacité vitale forcée (CVF) depuis l'inclusion.

L'étude a débuté le 6 octobre 2022 (1^{er} patient inclus). Elle a été conduite dans 332 centres répartis dans 36 pays (dont 23 centres en France ayant inclus 98 patients [8,3%]).

L'extraction de base pour l'analyse principale (Database lock 1 ou DBL1) a eu lieu le 16 août 2024. A cette date, l'ensemble des patients inclus dans l'étude étaient évaluables pour le critère de jugement principal à 52 semaines.

L'extraction de base pour l'analyse finale (Database lock 2 ou DBL2) a eu lieu le 3 février 2025. A cette date, l'ensemble des patients inclus avaient terminé l'étude.

L'étude était composée de 3 périodes (Figure 1) :

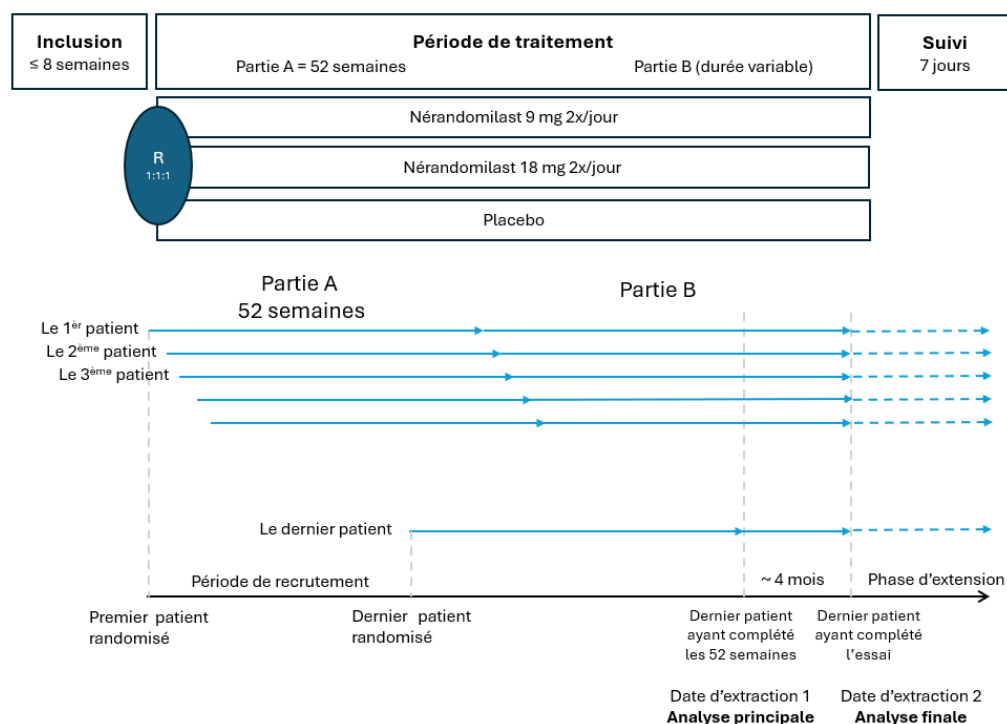
- Période de sélection des patients de moins de 8 semaines ;
- Période de traitement scindée en :
 - Partie A d'une durée de 52 semaines (de la Visite 2 à la Visite 10) ;
 - Partie B qui débute après la fin de la 52^e semaine (Visite 10) au cours de laquelle les patients continuent le traitement en double-aveugle pendant une durée variable (environ 4 mois) jusqu'à la fin de l'étude⁸ et avec des visites toutes les 12 semaines.
- Période de suivi de 7 jours ($\pm$ 3 jours) après la fin du traitement.

L'analyse principale était prévue lorsque le dernier patient randomisé avait terminé les 52 premières semaines de traitement (Visite 10 à la fin de la Partie A). L'analyse d'efficacité et de tolérance du nérandomilast a donc eu lieu sur les données de la Partie A après 52 semaines de traitement. De plus les données disponibles collectées chez des patients déjà dans la Partie B à la date d'extraction de l'analyse principale étaient rapportés avec les données de la Partie A.

L'analyse finale était prévue lorsque le dernier patient randomisé avait terminé le traitement (visite de fin de traitement) et l'étude (visite de fin d'étude). L'analyse finale était fondée sur les données collectées tout au long de l'étude.

⁸ La fin de l'étude était communiquée par le laboratoire lorsque les données d'efficacité et de tolérance avaient été analysées. L'ensemble des patients en double aveugle devaient procéder à la visite de fin de traitement et de fin d'étude. La fin de l'étude était alors définie lorsque les patients avaient complété les visites de fin de traitement et de fin d'étude.

Figure 1. Schéma de l'étude FIBRONEER-IPF



Traitements reçus

Les patients inclus étaient randomisés dans les 3 groupes suivants pour recevoir à partir de la Visite 2 (schéma d'allocation 1:1:1) :

- Groupe nérandomilast 9 mg : patients recevant une dose de 9 mg de nérandomilast en comprimé pelliculé 2 fois/jour ;
- Groupe nérandomilast 18 mg : patients recevant une dose de 18 mg de nérandomilast en comprimé pelliculé 2 fois/jour ;
- Groupe placebo : patients recevant du placebo en comprimé pelliculé 2 fois/jour.

Aucun ajustement de la dose n'était prévu dans le protocole.

Il est noté que la dose recommandée dans la demande d'AMM est de 18 mg deux fois par jour.

Les patients ont été stratifiés selon l'utilisation d'un traitement de fond antifibrosant (oui versus non)

Population de l'étude

Au total, 1177 patients ont été inclus dans l'étude, dont 392 patients dans chacun des groupe nérandomilast 9 et 18 mg, et 393 patients dans le groupe placebo (Figure 2).

Au regard de la demande d'autorisation d'accès précoce dans deux sous-indications, on peut distinguer les populations suivantes :

- **Sous-groupe antifibrosant (AF)** : les patients avec un traitement antifibrosant commercialisé (nintédanib ou pirféridone) à dose stable avant l'inclusion dans l'étude devaient le poursuivre durant l'étude. L'interruption ou la réduction de ce traitement était laissée à la discrétion de l'investigateur. L'association de nintédanib + pirféridone n'était pas autorisée.
- Lors de l'inclusion, **77,7%** (N=915) des patients étaient traités par antifibrosant, dont 45,5% par nintédanib (durée moyenne de traitement de 28,0 mois) et 32,3% par pirféridone (durée moyenne de traitement de 32,8 mois).

Aucune donnée robuste n'est fournie pour savoir si la maladie s'aggravait de façon cliniquement significative selon l'avis du clinicien, malgré le traitement antifibrosant en cours.

Selon le laboratoire, le déclin de CVF constaté chez les patients recevant le placebo dans ce sous-groupe AF (à la semaine 52, pour ce sous-groupe, la variation de la CVF était de -193,7 mL) montre qu'il s'agit majoritairement de patients insuffisamment contrôlés par leur traitement antifibrosant en cours, sans pouvoir le mesurer précisément, conforte ces dires d'experts.

Cette population est donc la population **maximale qui correspond à une des deux populations sollicitées** dans le cadre de la demande d'accès précoce : « En traitement additionnel à un antifibrosant chez les patients dont la maladie s'aggrave de façon cliniquement significative selon l'avis du clinicien, malgré un traitement antifibrosant en cours ».

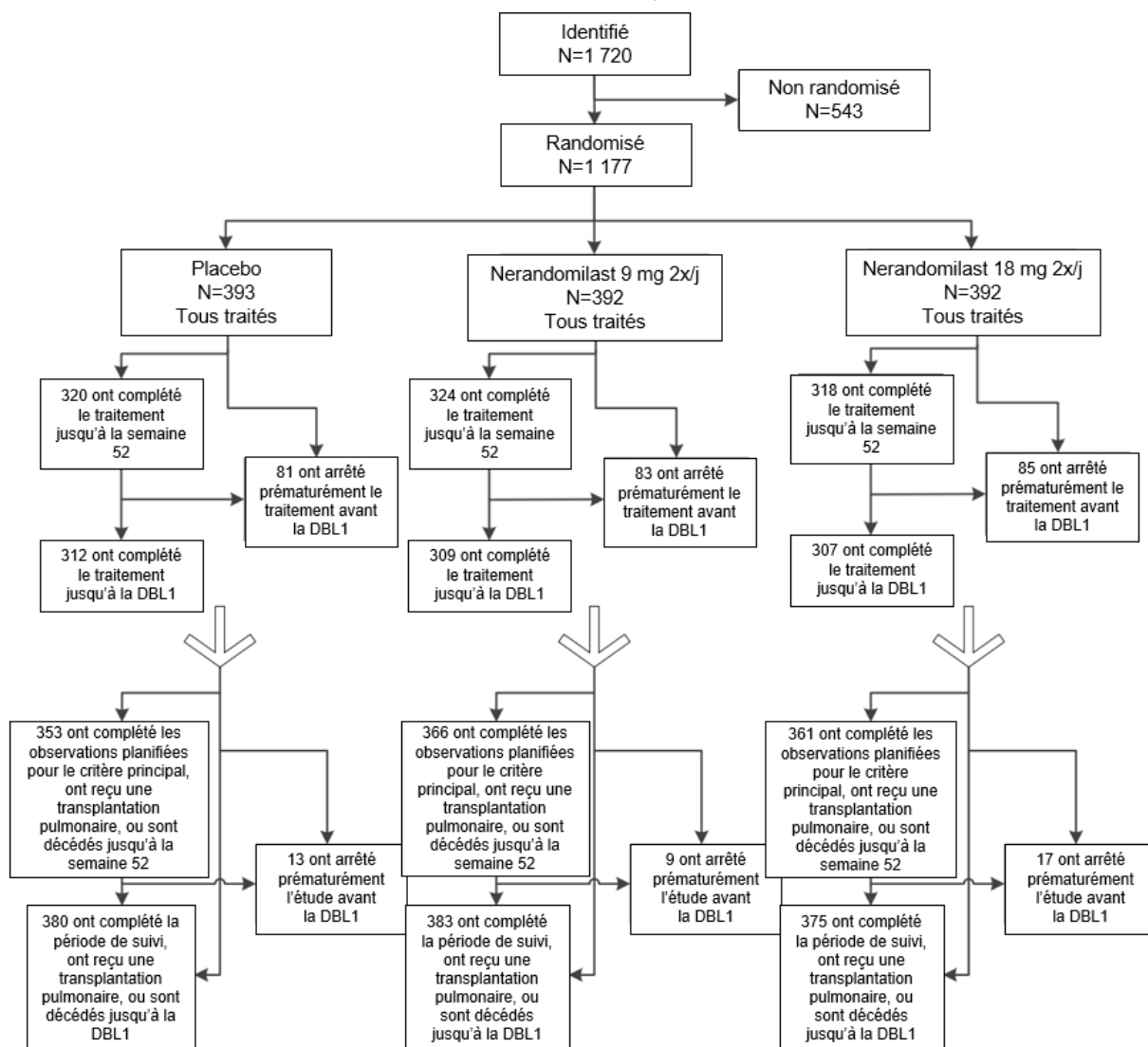
- **Sous-groupe non-AF** : pour les patients **non traités par nintédanib ou pirfénidone** dans les 8 semaines avant l'inclusion dans l'étude, la prescription de ces traitements était soumise à restriction pendant toute la durée de la période de traitement en double aveugle. Ils ne devaient pas être instaurés au cours des 12 premières semaines de traitement de l'étude. Après cette période, leur administration n'était autorisée qu'à titre de traitement de secours en cas d'aggravation de la maladie (progression de la maladie et/ou exacerbation de FPI).

Parmi les 262 patients n'étant pas sous traitement antifibrosant à l'inclusion, soit **22,3% de la population totale incluse** :

- 90 patients avaient précédemment été traités par antifibrosant (7,6% des patients de la population totale). Selon le laboratoire, ces patients auraient majoritairement arrêté leur traitement pour raison d'intolérance à un antifibrosant. Cependant aucune donnée n'est fournie à l'appui de cette affirmation. En effet, des patients auraient pu arrêter leur traitement antifibrosant pour d'autres motifs (notamment inefficacité) ;
- 172 patients étaient naïfs de traitement (14,6% des patients de la population totale). Selon le laboratoire, les résultats chez les patients naïfs de traitement en raison d'une contre-indication à un antifibrosant seraient extrapolables à la population naïve de traitement dans la mesure où il n'est pas attendu de différence d'efficacité chez un patient naïf, qu'il ait ou non une contre-indication aux AF (absence de rationnel mécanistique).

Lors de l'analyse principale, 83 (21,2%) patients du groupe nérandomilast 9 mg, 85 (21,7%) patients du groupe nérandomilast 18 mg et 81 (20,6%) patients du groupe placebo avaient arrêté prématurément le traitement. La principale raison était la survenue d'événements indésirables (respectivement 12,5%, 15,1% et 10,9%). La proportion de patients ayant arrêté prématurément le traitement était globalement similaire entre les 3 groupes. Cependant, il existait une différence en fonction de l'antifibrosant utilisé, avec un taux d'arrêt de traitement plus élevé chez les patients recevant le nintédanib (29,8%) que chez les patients recevant la pirfénidone (17,3%). Notamment, dans le groupe nérandomilast 18 mg, cette proportion d'arrêts était de 11,5% dans le sous-groupe non-AF et 24,6% dans le sous-groupe AF.

Figure 2. Répartition des patients – Étude FIBRONEER-IPF (analyse principale)



Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes de traitement (Tableau 1). Les patients étaient majoritairement des hommes (83,0%), d'origine caucasienne (67,7%) ou asiatique (31,6%), et âgés en moyenne de 70,2 ans, avec 79,0% des patients âgés d'au moins 65 ans. Le poids moyen était de 76,6 kg. Très peu de patients étaient fumeurs (2,2%) mais les deux tiers (68,8%) avaient des antécédents de tabagisme, et 29,0% n'avaient jamais fumé.

Le diagnostic de FPI avait été réalisé en moyenne depuis 3,5 ans.

La CVF moyenne était de 2 843 mL, correspondant à 78,2% de la CVF théorique pour ces patients. La DLco (corrigée de l'hémoglobine) était quant à elle de 50,9% de la valeur théorique pour ces patients.

➔ Caractéristiques par sous-groupe

Le Tableau 1 ci-dessous présente les caractéristiques démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion chez les patients du sous-groupe AF et du sous-groupe non-AF.

Il existe des différences, notamment sur certaines caractéristiques de l'altération pulmonaire et l'ancienneté de leur diagnostic.

En effet, le délai depuis le diagnostic de FPI entre les groupes était plus important dans le sous-groupe AF que dans le sous-groupe non-AF (3,73 mois versus 2,83 mois).

Les patients traités par antifibrosants (sous-groupe AF) avaient :

- une CVF en pourcentage de la capacité théorique moyenne plus faible (77,1% versus 82,2%),
- une DLco en pourcentage de la capacité théorique (corrigée de l'hémoglobine) moyenne plus faible (49,6% versus 55,2%) que les patients du sous-groupe non-AF
- ainsi qu'une proportion de patients sous oxygénothérapie à l'inclusion plus importante que dans le sous-groupe non AF (22,5% versus 16,0%).

Ces différences suggèrent que malgré le traitement antifibrosant en cours, les patients du sous-groupe AF avaient un état plus avancé et sévère que les patients du sous-groupe non AF.

Tableau 1. Caractéristiques des patients en fonction du sous-groupe AF/non-AF – Etude FIBRONEER-IPF (populations FAS)

	Sous-groupe AF N=915	Sous-groupe non-AF N=262
Sexe, n (%)		
Homme	778 (85,0)	199 (76,0)
Femme	137 (15,0)	63 (24,0)
Poids, kg		
Moyenne (écart-type)	77,6 (14,6)	73,2 (14,7)
Tabagisme, n (%)		
Jamais	264 (28,9)	77 (29,4)
Antécédant	633 (69,2)	177 (67,6)
Actuel	18 (2,0)	8 (3,1)
Délai depuis le 1er diagnostic de FPI, années		
Moyenne (écart-type)	3,73 (2,62)	2,83 (2,94)
≤1 an, n (%)	102 (11,1)	83 (31,7)
>1 à ≤3 ans, n (%)	321 (35,1)	88 (33,6)
>3 à ≤5 ans, n (%)	265 (29,0)	42 (16,0)
>5 ans, n (%)	227 (24,8)	49 (18,7)
Capacités respiratoires		
CVF en mL, moyenne (écart-type)	2 859 (775)	2 786 (801)
CVF en % de la capacité théorique, moyenne (écart-type)	77,1 (17,0)	82,2 (17,9)
DLco en % de la capacité théorique corrigée de l'hémoglobine, moyenne (écart-type)	49,6 (15,5)	55,2 (18,3)
Traitement par antifibrosant à l'inclusion		
Traitement antifibrosant à l'inclusion (sous-groupe AF), n (%)	915 (100)	0
Nintédanib, n (%)	535 (58,5)	0
Pirféridone, n (%)	380 (41,5)	0
Durée de traitement antifibrosant en mois, moyenne (écart-type)	30,0 (22,7)	0
Aucun traitement antifibrosant à l'inclusion (sous-groupe non-AF), n (%)	0	262 (100)
Antécédent de traitement antifibrosant	0	90 (34,4)
Naïf de traitement antifibrosant	0	172 (65,6)
Oxygénothérapie à l'inclusion, n (%)		
Oxygénothérapie à l'inclusion, n (%)	206 (22,5)	42 (16,0)

Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était la variation absolue de la CVF (exprimée en mL), entre l'inclusion et la semaine 52 (population FAS).

Le principal groupe d'intérêt est le groupe nérandomilast 18 mg, cette dose correspondant à la dose recommandée dans la demande soumise à l'EMA.

Néanmoins les résultats sont présentés pour les posologies 9 mg et 18 mg, deux fois par jour.

A la date d'extraction de base principale du 16/08/2024, la variation moyenne ajustée de la CVF entre l'inclusion et la semaine 52 était de -114,7 mL (IC95% [-141,8 ; -87,5]) pour le groupe nérandomilast 18 mg, de -138,6 mL (IC95% [-165,6 ; -111,6] pour le groupe nérandomilast 9 mg, et de -183,5 mL (IC95% [-210,9 ; -156,1]) pour le groupe placebo (

Tableau 2).

La comparaison versus placebo montre une différence en faveur du groupe nérandomilast 18 mg, avec une différence moyenne absolue ajustée de 68,8 mL (IC95% [30,3 ; 107,4], p=0,0005).

La comparaison versus placebo montre une différence en faveur du groupe nérandomilast 9 mg, avec une différence moyenne absolue ajustée de 44,9 mL (IC95% [6,4 ; 83,3], p=0,0222).

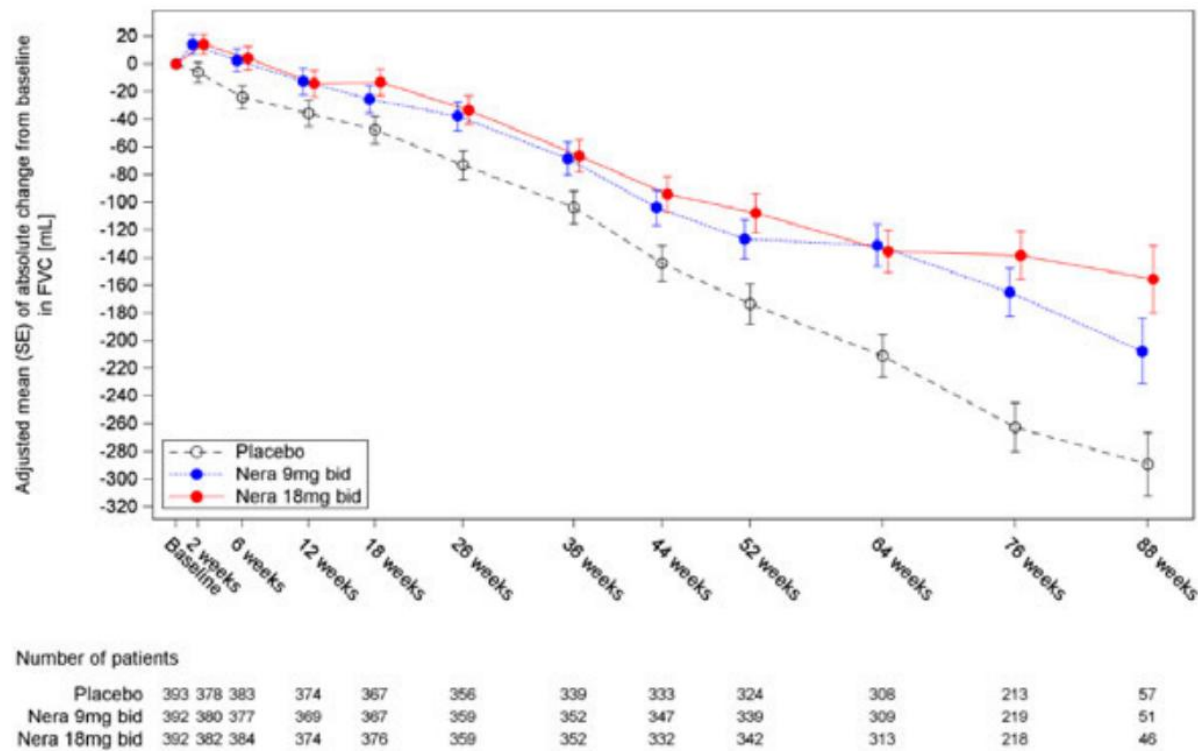
Tableau 2. Résultats sur le critère de jugement principal de la variation de la CVF à la semaine 52 - Etude FIBRONEER-IPF (analyse principale, population FAS)

	Placebo N=393	Nérandomilast 9 mg N=392	Nérandomilast 18 mg N=392
Population FAS, n	393	392	392
Population analysée*, n	391	390	392
Valeur de la CVF à l'inclusion en mL, moyenne (écart-type)	2 863,9 (804,6)	2 837,2 (781,4)	2 827,3 (758,0)
Variation de la CVF entre l'inclusion et la semaine 52 en mL			
Moyenne ajustée [IC95%]	-183,5 [-210,9 ; -156,1]	-138,6 [-165,6 ; -111,6]	-114,7 [-141,8 ; -87,5]
Comparaison versus placebo			
Moyenne ajustée [IC95%]	-	44,9 [6,4 ; 83,3]	68,8 [30,3 ; 107,4]
p	-	0,0222	0,0005

* 4 patients n'ont pas été analysés car ils n'avaient aucune valeur post-inclusion disponible.

La Figure 3 ci-dessous illustre l'évolution de la CVF au cours du temps selon les groupes de traitement.

Figure 3. Evolution de la moyenne ajustée de la CVF par rapport à l'inclusion au cours du temps



➔ Analyses en sous-groupes

Des analyses en sous-groupes, prévues au protocole, ont été réalisées afin de tester la cohérence des résultats obtenus avec l'analyse principale. **Ces analyses en sous-groupes étaient exploratoires et aucune méthode de contrôle de la multiplicité des tests n'a été réalisée. Les résultats, exploratoires, sont donc présentés uniquement à titre informatif.**

Chez les patients du **sous-groupe non-AF**, la variation moyenne ajustée de la CVF entre l'inclusion et la semaine 52 était de **-79,1 mL** (IC95% [-136,6 ; -21,5]) pour le groupe nérandomilast 18 mg et de -148,7 mL (IC95% [-206,8 ; -90,5]) pour le groupe placebo.

Chez les patients du **sous-groupe AF**, la variation moyenne ajustée de la CVF entre l'inclusion et la semaine 52 était de **-124,9 mL** (IC95% [-155,7 ; -94,1]) pour le groupe nérandomilast 18 mg et de -193,7 mL (IC95% [-224,8 ; -162,7]) pour le groupe placebo.

Tableau 3. Résultats sur le critère de jugement principal de la variation de la CVF à la semaine 52 en fonction de l'utilisation d'antifibrosant - Etude FIBRONEER-IPF (analyse principale, population FAS)

	Placebo	Nérandomilast 9 mg	Nérandomilast 18 mg
Sous-groupe non-AF*			
Population analysée, n	87	86	87
Valeur de la CVF à l'inclusion en mL, moyenne (écart-type)	2 833,3 (885,7)	2 763,6 (739,3)	2 761,5 (778,4)
Variation de la CVF entre l'inclusion et la semaine 52 en mL			
Moyenne ajustée [IC95%]	-148,7 [-206,8 ; -90,5]	-70,2 [-127,5 ; -13,0]	-79,1 [-136,6 ; -21,5]
Comparaison versus placebo			

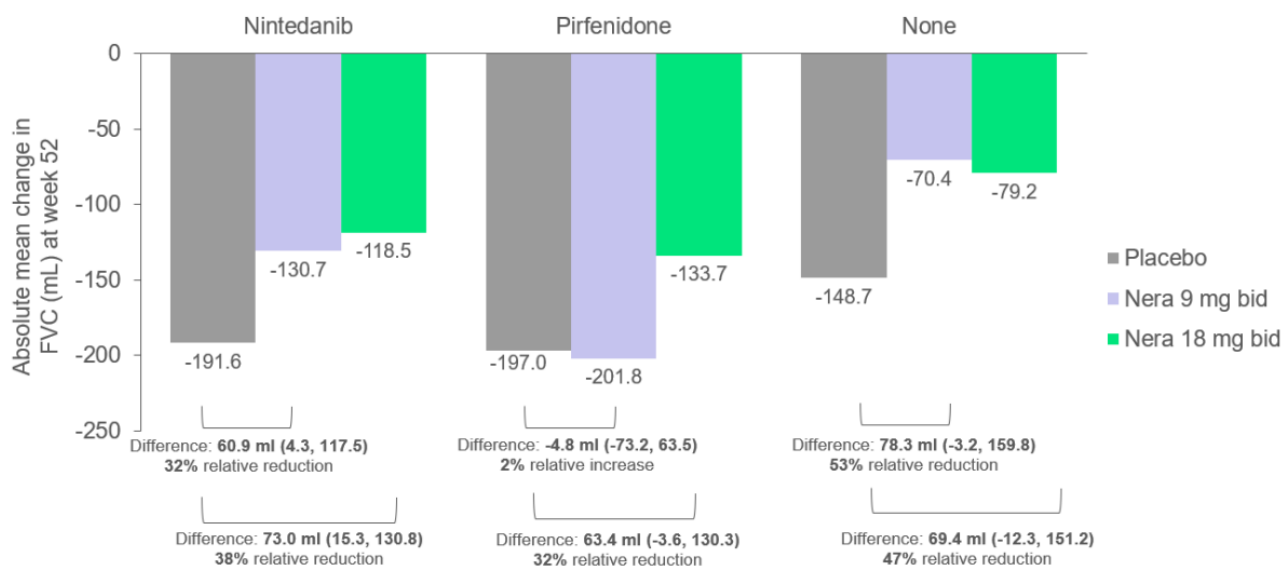
Moyenne ajustée	-	78,4	69,6
[IC95%]	-	[-3,2 ; 160,0]	[-12,2 ; 151,4]
Sous-groupe AF*			
Population analysée**, n	304	304	305
Valeur de la CVF à l'inclusion en mL, moyenne (écart-type)	2 872,6 (781,4)	2 858,5 (793,1)	2 846,1 (752,3)
Variation de la CVF entre l'inclusion et la semaine 52 en mL			
Moyenne ajustée	-193,7	-158,6	-124,9
[IC95%]	[-224,8 ; -162,7]	[-189,2 ; -127,9]	[-155,7 ; -94,1]
Comparaison versus placebo			
Moyenne ajustée	-	35,2	68,8
[IC95%]	-	[-8,4 ; 78,8]	[25,1 ; 112,6]

* Interaction traitement-sous-groupe AF/non-AF : p = 0,3593 (nérandomilast 9 mg vs placebo entre les 2 sous-groupes) et 0,9869 (nérandomilast 18 mg vs placebo entre les 2 sous-groupes)

** 4 patients n'ont pas été analysés car ils n'avaient aucune valeur post-inclusion disponible.

On peut noter qu'une interaction non significative (p=0.22) entre l'effet sur la CVF du nérandomilast à 9 mg et le groupe d'antifibrosant (nérandomilast, pirféridone ou aucun) a été observée (Figure 4). Elle pourrait s'expliquer par l'interaction médicamenteuse entre le nérandomilast et la pirféridone qui a réduit les concentrations plasmatiques de nérandomilast d'environ 50 % chez les patients prenant de la pirféridone, ce qui suggère que seule la dose de 18 mg de nérandomilast deux fois par jour serait efficace chez ces patients.

Figure 4. Variation de la CVF à la semaine 52 en fonction de l'utilisation d'antifibrosant - Etude FIBRONEER-IPF (analyse principale, population FAS)



Critère de jugement secondaire avec gestion du risque alpha

Le délai avant la première survenue d'un élément du **critère composite** a été défini comme un critère de jugement secondaire clé (population FAS).

Le critère composite est constitué des éléments suivants⁹ :

- **exacerbation aigue de FPI ;**
- **hospitalisation pour cause respiratoire ;**
- **décès.**

Lors de l'extraction de base de l'analyse principale, 85 (21,7%) patients du groupe nérandomilast 18 mg et 80 (20,4%) patients du groupe placebo avaient présenté un événement. **Aucune différence entre le groupe nérandomilast 18 mg versus placebo** (HR=1,17, IC95% [0,86 ; 1,59], p=0,31) **n'a été mise en évidence** (Tableau 4). Les premières hospitalisations pour cause respiratoire étaient les événements les plus fréquents dans les deux groupes (10,7% pour le groupe nérandomilast 18 mg et 10,4% pour le groupe placebo) et représentaient environ la moitié des événements survenus dans chaque groupe.

Tableau 4. Résultats sur le critère de jugement secondaire clé du délai avant la première survenue d'un élément du critère composite à l'extraction de base - Etude FIBRONEER-IPF (analyses principale, population FAS)

	Placebo N=393	Nérandomilast 9 mg N=392	Nérandomilast 18 mg N=392
Patients ayant présenté un événement, n (%)	80 (20,4)	79 (20,2)	85 (21,7)
Exacerbation aiguë de FPI (comme 1er événement)	27 (6,9)	28 (7,1)	36 (9,2)
Hospitalisation pour cause respiratoire (comme 1er événement)	41 (10,4)	40 (10,2)	42 (10,7)
Décès (comme 1er événement)	12 (3,1)	11 (2,8)	7 (1,8)
HR versus placebo	-	1,03	1,17
[IC95%]	-	[0,75 ; 1,41]	[0,86 ; 1,59]
p	-	0,8568	0,3102

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude FIBRONEER-IPF dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire L-PF. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

Les données de tolérance présentées sont celles issues de l'analyse finale à l'extraction de base du 03/02/2025. Les événements indésirables (EI) ont été recueillis à partir de l'instauration du traitement, et jusqu'à la fin de la période de suivi, c'est-à-dire 7 jours après l'administration de la dernière dose de traitement.

L'exposition globale au traitement était similaire entre les groupes. La durée médiane de traitement était de 16,6 mois dans le groupe nérandomilast 18 mg et de 16,5 mois dans le groupe placebo.

⁹ Puisque les comparaisons de nérandomilast 9 mg et de nérandomilast 18 mg versus placebo étaient significatives sur le critère de jugement principal, le risque alpha a été redistribué en totalité (soit 3%) au test comparant le nérandomilast 18 mg versus placebo sur le critère de jugement secondaire clé.

Tolérance générale

Presque tous les patients de chaque groupe avaient présenté au moins un EI (96,7% dans le groupe nérandomilast 18 mg et 98,2% dans le groupe placebo), dont au moins un EI jugé lié au traitement pour respectivement 53,1% et 38,2% des patients (Tableau 5).

Les EI sévères ont été rapportés avec une fréquence similaire entre les groupes (32,1% dans le groupe nérandomilast 18 mg et 34,4% dans le groupe placebo), de même pour les événements indésirables graves (EIG) (respectivement 38,0% et 42,5% des patients), et les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement (16,1% dans le groupe nérandomilast 18 mg et 13,0% dans le groupe placebo).

En revanche, les EI ayant conduit au décès étaient moins fréquents dans le groupe nérandomilast 18 mg (n=11, 2,8%) que dans le groupe placebo (n=26, 6,6%).

Tableau 5. Tolérance générale - Etude FIBRONEER-IPF (analyse finale, population de tolérance)

Nombre de patients ayant présentés au moins un EI - n (%)	Placebo N=393	Nérandomilast 9 mg N=392	Nérandomilast 18 mg N=392
EI	386 (98,2)	371 (94,6)	379 (96,7)
EI jugé lié au traitement	150 (38,2)	179 (45,7)	208 (53,1)
EI sévère de grade ≥ 3	135 (34,4)	132 (33,7)	126 (32,1)
EIG	167 (42,5)	149 (38,0)	149 (38,0)
EIG ayant conduit au décès	26 (6,6)	21 (5,4)	11 (2,8)
EIG menaçant la vie	13 (3,3)	19 (4,9)	17 (4,3)
EIG ayant conduit à une invalidité ou à des dommages permanents	0	1 (0,3)	4 (1,0)
EIG ayant nécessité ou prolongé une hospitalisation	117 (29,8)	104 (26,5)	113 (28,8)
Autres événements graves médicalement importants	80 (20,4)	65 (16,6)	67 (17,1)
EIG jugé lié au traitement	20 (5,1)	16 (4,1)	19 (4,9)
EI ayant conduit à l'interruption du traitement	68 (17,3)	83 (21,2)	88 (22,5)
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	51 (13,0)	53 (13,5)	63 (16,1)

Événements indésirables

Dans le groupe nérandomilast 18 mg, l'**EI le plus fréquemment rapporté** était la diarrhée, ce dernier ayant été plus fréquent dans le groupe nérandomilast 18 mg que dans le groupe placebo (respectivement 42,4% versus 18,3%) (cf. Annexe, Tableau 6).

Les **EI jugés liés au traitement les plus fréquents** ($\geq 3\%$ des patients dans au moins un des groupe) étaient la diarrhée (respectivement 34,4% versus 10,2%), la diminution de poids (respectivement 7,1% versus 4,1%), la nausée (respectivement 5,1% versus 4,6%), la diminution de l'appétit (respectivement 4,9% versus 2,5%), la céphalée (respectivement 2,3% versus 1,8%) et la fatigue (respectivement 1,8% versus 2,3%) (Tableau 6).

Les **EI sévères (grade ≥ 3)** ont été rapportés chez 32,1% des patients du groupe nérandomilast 18 mg et 34,4% des patients du groupe placebo. Les EI sévères les plus fréquents dans le groupe nérandomilast 18 mg étaient l'aggravation de l'affection (7,1% versus 7,9% dans le groupe placebo), la pneumonie (3,3% versus 4,8% dans le groupe placebo), la diarrhée (2,6% versus 0,5% dans le groupe placebo) et la dyspnée (1,5% versus 2,8% dans le groupe placebo).

Événements indésirables graves

Des EIG ont été rapportés chez 38,0% des patients du groupe nérandomilast 18 mg et 42,5% des patients du groupe placebo (cf. Annexe, Tableau 7). Dans le groupe nérandomilast 18 mg, les EIG les plus fréquemment rapportés étaient l'aggravation de l'affection (7,1% versus 8,1% dans le groupe placebo), la pneumonie (respectivement 3,8% versus 5,6%), l'hypertension pulmonaire (3,1% dans les deux groupes) et la fibrose pulmonaire idiopathique (respectivement 2,3% versus 2,8%). La fréquence des EIG entre les groupes nérandomilast 18 mg et placebo était similaire.

Des EIG jugés liés au traitement ont été rapportés chez 4,9% des patients du groupe nérandomilast 18 mg et 5,1% des patients du groupe placebo (Tableau 6). Dans le groupe nérandomilast 18 mg, les seuls EIG jugés liés au traitement rapportés chez plus d'un patient étaient les idées suicidaires et la vascularite (n=2, 0,5% versus aucun dans le groupe placebo pour les 2). De même que pour les EIG de toute cause, la fréquence des EIG jugés liés au traitement était similaire entre les groupes, mais avec des fréquences très faibles dans les deux groupes.

Événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement

Des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été rapportés chez 16,1% des patients du groupe nérandomilast 18 mg et 13,0% des patients du groupe placebo (cf. Annexe, Tableau 8). Dans le groupe nérandomilast 18 mg, les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement les plus fréquemment rapportés étaient la diarrhée (6,1% versus 0,5% dans le groupe placebo), l'aggravation de l'affection (respectivement 1,5% versus 1,8%), la nausée (respectivement 1,0% versus 0,5%), l'asthénie (respectivement 1,0% versus aucun), la vascularite (respectivement 1,0% versus aucun) et la tumeur pulmonaire maligne (respectivement 0,8% versus 0,5%).

Événements indésirables ayant conduit au décès

Des EI ayant conduit au décès ont été rapportés chez 2,8% (n=11) des patients du groupe nérandomilast 18 mg et 6,6% (n=26) des patients du groupe placebo.

Dans le groupe nérandomilast 18 mg, le seul EI ayant conduit au décès rapporté chez plus d'un patient était l'aggravation de l'affection (1,3%, n=5 versus 1,8%, n=7 dans le groupe placebo). Les autres cas de décès liés à un EI dans le groupe nérandomilast 18 mg étaient une infection COVID-19, une fibrose pulmonaire idiopathique, un pneumothorax, une leucémie aiguë, un cancer métastatique des poumons et une artériosclérose, chacun de ces événements étant survenu chez un seul patient.

Événements indésirables d'intérêt particulier

Des EI d'intérêt particulier ont été rapportés chez 16,8% des patients du groupe nérandomilast 18 mg et 16,3% des patients du groupe placebo.

Dans le groupe nérandomilast 18 mg, les EI d'intérêt particulier les plus fréquemment rapportés étaient les infections sévères ou graves ou opportunistes ou par *Mycobacterium tuberculosis* (11,2% versus 10,7% dans le groupe placebo). Les autres EI d'intérêt particulier étaient rapportés avec une fréquence faible (entre 0,5% et 1,8% des patients dans le groupe nérandomilast 18 mg). Parmi les EI d'intérêt particulier classés « autres », les seuls rapportés chez plus d'un patient étaient la tuberculose latente (1,8% versus 1,5%) et le zona (1,3% dans les deux groupes). La fréquence des EI d'intérêt particulier était similaire entre les groupes nérandomilast 18 mg et placebo.

3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet

3.5 Programme d'études

Il n'y a pas d'autres études en cours dans l'indication évaluée.

4. Discussion

Au total, une étude (FIBRONEER-IPF) a démontré la supériorité de JASCAYD (nérandomilast) par rapport au placebo dans le traitement de la FPI.

Il s'agit d'une étude de phase III, de supériorité, prospective, randomisée, multicentrique, contrôlée en double-aveugle versus placebo.

L'objectif principal était de démontrer la supériorité du nérandomilast versus placebo en termes de réduction du déclin de la fonction pulmonaire, mesurée par la variation absolue de la capacité vitale forcée (CVF) exprimée en mL, depuis l'inclusion.

Les résultats de cette étude dans la population totale et non dans la population relevant de l'indication sollicitée ont montré que :

- la **variation moyenne ajustée de la CVF** entre l'inclusion et la semaine 52 (critère de jugement principal) était de
 - -114,7 mL (IC95% [-141,8 ; -87,5]) pour le groupe nérandomilast **18 mg**, soit une différence moyenne absolue ajustée versus placebo de **68,8 mL** (IC95% [30,3 ; 107,4], p=0,0005)
 - -138,6 mL (IC95% [-165,6 ; -111,6]) pour le groupe nérandomilast 9 mg, soit une différence moyenne absolue ajustée versus placebo de 44,9 mL (IC95% [6,4 ; 83,3], p=0,0222)
 - -183,5 mL (IC95% [-210,9 ; -156,1]) pour le groupe placebo
- l'évaluation de la CVF dans la FPI est de bonne pertinence clinique ;
- le **délai avant la première survenue d'un élément du critère composite** (exacerbation aiguë de FPI, hospitalisation pour cause respiratoire, décès) a été défini comme un critère de jugement secondaire clé. **Aucune différence entre chacun des groupes nérandomilast et le groupe placebo** n'a été mise en évidence.

Au total, 85 (21,7%) patients du groupe nérandomilast 18 mg ont présenté un événement, 79 (20,2%) patients du groupe nérandomilast 9 mg et 80 (20,4%) patients du groupe placebo.

Les premières hospitalisations pour cause respiratoire étaient les événements les plus fréquents dans chacun des groupes et représentaient environ la moitié des événements survenus dans chaque groupe.

- une tolérance du nérandomilast marqué par la diarrhée, ce dernier ayant été l'EI le plus fréquent dans le groupe nérandomilast 18 mg (42,4% contre 18,3% dans le groupe placebo).

Cependant la portée des résultats de l'étude est limitée par les points suivants :

- **on ne dispose pas de données permettant de préciser l'effet du nérandomilast chez les patients qui ne peuvent bénéficier d'un traitement antifibrosant en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance.** Ce sous-groupe a inclus des patients totalement naïfs de traitements antifibrosants (14,6% de la population totale) et des patients ayant arrêté les antifibrosants au minimum 8 semaines avant l'inclusion dans l'étude (7,6% de la population globale)

sans que les raisons motivant l'absence de traitement antifibrosant aient été collectées (intolérance, contre-indication, refus du patient, problème financier/prise en charge, ou autres). L'extrapolabilité des résultats dans la population de l'étude à la population de l'accès précoce n'est pas assurée ;

- dans la population de l'étude, une faible taille d'effet de moindre aggravation de la CVF et notamment inférieure à celle escomptée quelle que soit la dose, sur la variation en mL et sur la variation en % des valeurs prédites, et sans facteur évident d'hétérogénéité, avec une incertitude liée aux hypothèses requises pour l'imputation des 110 (9%) données manquantes non liées à un décès ;
- un schéma d'étude incluant 2 doses mais sans comparaison explicite planifiée entre les doses ;
- l'absence de démonstration sur le risque d'exacerbations aiguës, ni sur la mortalité ;
- l'absence de données robustes de qualité de vie ;

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, de la difficulté de transposition des résultats chez les patients relevant de l'indication de l'accès précoce, l'impact supplémentaire de JASCAYD (nérandomilast) sur la morbidité ne peut pas être estimé dans cette population, et sans démonstration sur la mortalité ni sur la qualité de vie.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de JASCAYD (nérandomilast) dans l'indication concernée.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

La maladie débute le plus souvent par une dyspnée d'effort d'installation progressive. Avec la progression de la maladie, la dyspnée devient plus invalidante, limitant les activités de la vie quotidienne. Une fatigue persistante et une diminution marquée de la tolérance à l'effort sont fréquentes.

Chaque année, des exacerbations aiguës surviennent chez environ 10 à 20 % des patients. Elles se caractérisent par une aggravation rapide de l'insuffisance respiratoire hypoxémique, souvent sans facteur déclenchant identifié, et sont associées à une mortalité élevée à court terme. La maladie évolue inéluctablement vers une insuffisance respiratoire chronique terminale.

En France, la prévalence de la FPI correspondant à environ 5 600 à 11 000 patients, et son incidence annuelle est estimée de 1 900 à 3 800 nouveaux cas par an. La population de l'indication sollicitée dans le cadre de l'accès précoce représente une partie des patients atteints de FPI.

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où JASCAYD (nérandomilast) est destiné à être utilisé chez les patients qui ne peuvent pas bénéficier d'un traitement antifibrosant en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance, et qu'il n'existe pas d'autre traitement spécifique à ce stade de la maladie selon la stratégie thérapeutique recommandée (cf. 2.2 Prise en charge actuelle).

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement peut être différée dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) chez les patients qui ne peuvent bénéficier d'un traitement antifibrosant en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance en l'absence de données robustes dans cette population.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament n'est pas susceptible d'être innovant car :

- Les résultats de l'étude de phase 3 (FIBRONEER-IPF) ne permettent pas de préciser l'effet du nérandomilast chez les patients qui ne pourraient bénéficier d'un traitement antifibrosant en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance. L'extrapolabilité des résultats de la population de l'étude à la population de l'accès précoce n'est pas assurée. Ce médicament n'est donc pas susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge ;
- son plan de développement n'a pas été jugé adapté car il ne permet pas d'étayer la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante chez les patients qui ne peuvent bénéficier d'un traitement antifibrosant en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance ;
- et il n'est pas susceptible de combler le besoin médical non couvert dans l'indication concernée.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de JASCAYD (nérandomilast) dans l'indication «Jascayd est indiqué chez les adultes pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) chez les patients qui ne peuvent bénéficier d'un traitement antifibrosant en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance. »

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Annexe

Tableau 6. Événements indésirables - Etude FIBRONEER-IPF (analyse finale, population de tolérance)

Nombre de patients ayant présentés au moins un EI - n (%)	Placebo N=393	Nérandomilast 9 mg N=392	Nérandomilast 18 mg N=392
Événements indésirables de toute cause			
Patients ayant présenté au moins 1 EI	386 (98,2)	371 (94,6)	379 (96,7)
EI les plus fréquents (≥5% des patients dans au moins un des groupes)			
Diarrhée	72 (18,3)	126 (32,1)	166 (42,4)
Toux	74 (18,8)	72 (18,4)	68 (17,4)
COVID-19	57 (14,5)	73 (18,6)	57 (14,5)
Infection des voies respiratoires supérieures	44 (11,2)	46 (11,7)	56 (14,3)
Diminution de poids	38 (9,7)	43 (11,0)	48 (12,2)
Affection aggravée	52 (13,2)	39 (10,0)	45 (11,5)
Rhinopharyngite	50 (12,7)	44 (11,2)	45 (11,5)
Dyspnée	63 (16,0)	51 (13,0)	42 (10,7)
Diminution de l'appétit	27 (6,9)	38 (9,7)	40 (10,2)
Dépression	36 (9,2)	36 (9,2)	36 (9,2)
Bronchite	39 (9,9)	31 (7,9)	35 (8,9)
Nausée	28 (7,1)	36 (9,2)	34 (8,7)
Anxiété	32 (8,1)	31 (7,9)	33 (8,4)
Pneumonie	32 (8,1)	33 (8,4)	31 (7,9)
Fatigue	23 (5,9)	32 (8,2)	30 (7,7)
Céphalée	23 (5,9)	25 (6,4)	28 (7,1)
Douleur dorsale	16 (4,1)	24 (6,1)	28 (7,1)
Infection des voies respiratoires	13 (3,3)	15 (3,8)	24 (6,1)
Vomissement	19 (4,8)	20 (5,1)	22 (5,6)
Vertige	22 (5,6)	27 (6,9)	19 (4,9)
Arthralgie	25 (6,4)	23 (5,9)	15 (3,8)
Infection des voies urinaires	20 (5,1)	12 (3,1)	13 (3,3)
Constipation	20 (5,1)	7 (1,8)	13 (3,3)
Événements indésirables jugés liés au traitement			
Patients ayant présenté au moins 1 EI jugé lié au traitement	150 (38,2)	179 (45,7)	208 (53,1)
EI jugés liés au traitement les plus fréquents (≥3% des patients dans au moins un des groupes)			
Diarrhée			
Diminution de poids	40 (10,2)	87 (22,2)	135 (34,4)
Nausée	16 (4,1)	18 (4,6)	28 (7,1)
Diminution de l'appétit	18 (4,6)	21 (5,4)	20 (5,1)
Céphalée	10 (2,5)	22 (5,6)	19 (4,9)
Fatigue	7 (1,8)	12 (3,1)	9 (2,3)
	9 (2,3)	13 (3,3)	7 (1,8)

Tableau 7. Événements indésirables graves - Etude FIBRONEER-IPF (analyse finale, population de tolérance)

n (%)	Placebo N=393	Nérandomilast 9 mg N=392	Nérandomilast 18 mg N=392
Événements indésirables graves de toute cause			
Patients ayant présenté au moins 1 EIG	167 (42,5)	149 (38,0)	149 (38,0)
EIG les plus fréquents (≥1% des patients dans au moins un des groupes)			
Affection aggravée	32 (8,1)	24 (6,1)	28 (7,1)
Pneumonie	22 (5,6)	15 (3,8)	15 (3,8)
Hypertension pulmonaire	12 (3,1)	9 (2,3)	12 (3,1)
Fibrose pulmonaire idiopathique	11 (2,8)	12 (3,1)	9 (2,3)
Pneumothorax	1 (0,3)	3 (0,8)	7 (1,8)
Dyspnée	7 (1,8)	6 (1,5)	5 (1,3)
Insuffisance cardiaque	3 (0,8)	1 (0,3)	5 (1,3)
Embolie pulmonaire	7 (1,8)	5 (1,3)	4 (1,0)
Infection des voies respiratoires	2 (0,5)	1 (0,3)	4 (1,0)
Insuffisance respiratoire aiguë	2 (0,5)	4 (1,0)	3 (0,8)
COVID-19	2 (0,5)	4 (1,0)	3 (0,8)
Tumeur pulmonaire maligne	3 (0,8)	4 (1,0)	3 (0,8)
Carcinome basocellulaire	1 (0,3)	4 (1,0)	3 (0,8)
Insuffisance rénale aiguë	3 (0,8)	4 (1,0)	3 (0,8)
Insuffisance respiratoire	8 (2,0)	4 (1,0)	2 (0,5)
Pneumonie bactérienne	1 (0,3)	6 (1,5)	1 (0,3)
Carcinome épidermoïde de la peau	4 (1,0)	4 (1,0)	1 (0,3)
Événements indésirables graves jugés liés au traitement			
Patients ayant présenté au moins 1 EIG jugé lié au traitement	20 (5,1)	16 (4,1)	19 (4,9)
EIG jugés liés au traitement les plus fréquents (≥2 patients dans au moins un des groupes)			
Idées suicidaires	0	3 (0,8)	2 (0,5)
Vascularite	0	0	2 (0,5)
Pneumonie bactérienne	0	2 (0,5)	1 (0,3)
Suspicion de lésion hépatique d'origine médicamenteuse	2 (0,5)	1 (0,3)	1 (0,3)
Affection aggravée	3 (0,8)	1 (0,3)	1 (0,3)
Pneumonie	3 (0,8)	0	0
Dyspnée	2 (0,5)	0	0
Insuffisance respiratoire	2 (0,5)	0	0

Tableau 8. Événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement - Etude FIBRONEER-IPF (analyse finale, population de tolérance)

Nombre de patients ayant présentés au moins un EI - n (%)	Placebo N=393	Nérandomilast 9 mg N=392	Nérandomilast 18 mg N=392
Patients ayant présenté au moins 1 EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	51 (13,0)	53 (13,5)	63 (16,1)
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement les plus fréquents (≥1% des patients dans au moins un des groupes) Diarrhée Affection aggravée Nausée Asthénie Vascularite Tumeur pulmonaire maligne Fibrose pulmonaire idiopathique	 2 (0,5) 7 (1,8) 2 (0,5) 0 0 2 (0,5) 1 (0,3)	 7 (1,8) 3 (0,8) 1 (0,3) 0 0 4 (1,0) 4 (1,0)	 24 (6,1) 6 (1,5) 4 (1,0) 4 (1,0) 4 (1,0) 3 (0,8) 0